

## 14. svetovni kongres o raku prebavil

Irena Oblak in Martina Reberšek

V Barceloni je od 27. do 30. 6. 2012 potekal 14. svetovni kongres o raku prebavil. Namen kongresa je bil seznaniti onkologe in druge specialiste, ki se ukvarjajo s presejanjem, diagnostiko in zdravljenjem pogostih ter redkih oblik raka prebavil, z zadnjimi priporočili in novostmi. Poudarek je bil na molekularnih mehanizmih, multidisciplinarnem pristopu zdravljenja in prilagoditvi zdravljenja posameznemu bolniku. Udeležilo se ga je več kot tisoč udeležencev s celega sveta. Predstavljenih je bilo več kot 365 znanstvenih prispevkov, med njimi so bili tudi trije iz Slovenije. Predstavili bova le nekatere novosti in poudarke.



po R1/R2 resekciji pa se svetuje dodatno zdravljenje s kemoterapijo. Poudarili so še, da v kolikor bolnik ni bil predoperativno zdravljen z radiokemoterapijo in je ugotovljen stadij bolezni pT3-4Nx, mora biti zdravljen pooperativno.

### Neoadjuvantno zdravljenje pri karcinomu požiralnika in gastroezofagealnega prehoda

Poudarili so pomen predoperativne radiokemoterapije, saj omogoča večji delež R0 resekcij, izboljša lokalno kontrolo, uniči morebitne mikrozasevke in izboljša preživetje tako zdravljenih bolnikov v primerjavi z le operiranimi bolniki. Bolnike s cT3-4 N+ ploščatoceličnim karcinomom požiralnika, tudi zgornje tretjine, v izkušenih centrih zdravijo z radiokemoterapijo ter operacijo in ne le z definitivno radiokemoterapijo. Do sedaj so namreč operirali le bolnike, ki niso odgovorili na zdravljenje z radiokemoterapijo oziroma, če je bil prisoten ostanek ali ponovitev bolezni.

Pri bolnikih z adenokarcinomom požiralnika, gastroezofagealnega prehoda stadija cT3-4N+, priporočajo predoperativno zdravljenje z radiokemoterapijo, predvsem v primeru tumorjev tipa Siewert 1 in 2. Metaanaliza, ki je primerjala predoperativno radiokemoterapijo in kemoterapijo, je pokazala, da je predoperativna radiokemoterapija uspešnejša. Upamo, da bo vse dvome glede vrste predoperativnega zdravljenja razjasnila raziskava TOP GEAR, ki bo primerjala učinkovitost predoperativne radiokemoterapije in predoperativne kemoterapije.

Poudarili so, da je pomemben izbor bolnikov, ki na predoperativno zdravljenje odgovorijo (takšnih bolnikov je okvirno od 30 do 50 odstotkov) in opredelitev bolnikov, pri katerih je takšno zdravljenje neučinkovito, saj je zanje pomembna čimprejšnja operacija. Pri tem si lahko pomagamo s pozitronsko emisijsko tomografijo z računalniško tomografijo (PET-CT), ki je tudi nujna preiskava pri zamejitvi te vrste bolezni. Izpostavili so, da je operacija nujna tudi v primeru, če smo ugotovili popolni odgovor na predoperativno zdravljenje. V kolikor je maligna bolezen pri bolniku, ki je bil predoperativno zdravljen z radiokemoterapijo, odstranjena popolnoma, takšen bolnik pooperativne kemoterapije ne potrebuje. Pri bolnikih

### Predoperativno zdravljenje pri karcinomu trebušne slinavke

Še vedno ima več kot 50 odstotkov bolnikov ob postavitvi diagnoze napredovalo obliko bolezni, le 10 odstotkov bolnikov pa ima lokalno omejeno bolezen, kjer je mogoča radikalna operacija. Četrtnina bolnikov z lokoregionalno napredovalo boleznijo bi lahko imela koristi od predoperativnega zdravljenja. Poročali so, da je predoperativna radiokemoterapija uspešnejša kot sama predoperativna kemoterapija, saj omogoča manj lokalnih ponovitev in boljši odgovor na zdravljenje. Pri primerjavi kemoterapije po shemi FOLFIRINOX in gemcitabina pa polikemoterapija omogoča višji delež odgovorov na zdravljenje. Poudarili so pomen dodatnih kliničnih raziskav pri tej populaciji bolnikov.

### Standardno zdravljenje bolnikov z oddaljenimi zasevki adenokarcinoma trebušne slinavke je tudi kemoterapija po shemi FOLFIRINOX.

Gemcitabin zaenkrat ostaja standardno zdravljenje napredovalega adenokarcinoma trebušne slinavke. Pri mlajših bolnikih v dobrem splošnem stanju zmogljivosti (po WHO-klasifikaciji 0-1) pa priporočajo sistemsko zdravljenje po shemi FOLFIRINOX, ki podaljša tako čas do napredovanja bolezni, kot tudi celokupno preživetje, za povprečno 4 mesece v primerjavi z gemcitabinom. Zaradi večje toksičnosti zdravljenja, tako zavore kostnega mozga kot nehematološke toksičnosti, je treba pretehtati koristi takšnega zdravljenja za posameznega bolnika.

### Pooperativna kemoterapija pri bolnikih s karcinomom debelega črevesa

Standardno zdravljenje karcinoma debelega črevesa v stadiju III še vedno ostaja adjuvantna sistemsko kemoterapija s fluoropirimidini in oksaliplatinom, z 12 cikli po shemi FOLFOX ali z 8 cikli po shemi XELOX. Rezultati kliničnih raziskav s tarčnimi zdravili v adjuvantnem zdravljenju, tako z bevacizumabom kot s cetuksimabom v kombinaciji s kemoterapijo, niso pokazali izboljšanja preživetja bolnikov v stadiju III. Pri odločanju o vrsti kemoterapije je pomemb-

na tako biološka starost bolnika, kot morebitne sočasne bolezni in morebitni stranski učinki citostatikov za bolnika. Molekularni označevalci, vključno s statusom MSI/MSS, na odločitev o vrsti adjuvantne kemoterapije v stadiju III ne vplivajo. Drugače je pri bolnikih v stadiju II, za katere se o adjuvantnem zdravljenju odločamo na osnovi pričakovanega tveganja za ponovitev bolezni. Bolj ogroženi za ponovitev bolezni so bolniki z napredovalim tumorjem (T4), operirani zaradi popolne zapore črevesja (v ileusu), s stanjem po perforaciji tumorja, s prisotno vaskularno in perinevralno invazijo, karcinomsko limfangiozo in statusom MSS/MSI. Bolniki s statusom MSI imajo dobro prognozo in ne potrebujejo adjuvantne kemoterapije, fluoropirimidini so pri njih celo kontraindicirani zaradi večje toksičnosti. Poudarjali so tudi, da naj se adjuvantno zdravljenje prične čim prej po operaciji, do 6 tednov po operaciji (idealno v 4. tednih), nikakor pa po več kot 3. mesecih po operaciji.

### **Priporočila za zdravljenje jetrnih zasevkov pri bolnikih s karcinomom debelega črevesa in danke**

Standardno zdravljenje pri operabilnih jetrnih zasevkih je še vedno kirurško, lahko v kombinaciji s predoperativno sistemsko kemoterapijo. V primeru mejno operabilnih zasevkov (pomembna je velikost, število zasevkov in njihova lega) priporočajo predoperativno kemoterapijo v kombinaciji s tarčnimi zdravili in nato v primeru ugodnega odgovora na zdravljenje še operativno odstranitev zasevkov.

V kolikor gre za neoperabilne jetrne zasevke, priporočajo le paliativno sistemsko terapijo.

V primeru ponovitve jetrnih zasevkov v manj kot šestih mesecih po operaciji se svetuje sistemsko zdravljenje, v primeru ponovitve v več kot v šestih mesecih in če je preostalega, zdravega jetrnega parenhima dovolj, se svetuje reoperacija. Če preostalega jetrnega parenhima ni dovolj in zasevki niso v bližini žolčnih vodov ali žilja, se svetuje radiofrekvenčna ablacija, če pa so zasevki v bližini žolčnih vodov ali žilja, pa se svetuje stereotaktično obsevanje.

Izkazalo se je, da so rezultati zdravljenja z radiofrekvenčno ablacijo slabši kot rezultati resekcije jetrnih zasevkov, tudi pri posameznih, majhnih zasevkih. Tehnike zdravljenja, kot so stereotaktično obsevanje, radioembolizacija in jetrna intra-arterijska kemoterapija, pa naj se izvajajo le v izkušenih onkoloških centrih.

### **Molekularni označevalci v zdravljenju bolnikov s sistemskim razsojem karcinoma debelega črevesa in danke**

Status KRAS zaenkrat ostaja edini molekularni označevalec pri zdravljenju karcinoma debelega črevesa in danke z oddaljenimi zasevki. Ima napovedni pomen za odgovor na zdravljenje z zaviralci EGFR, ne napoveduje pa prognoze bolezni. Standardno se določajo mutacije v kodonih 12 in 13 KRAS-gena. Ugotovljeno je bilo, da imajo bolniki z mutacijo v kodonu 12 boljše prognozo kot tisti, ki je nimajo. Bolniki z mutacijo v kodonu 13 pa odgovarjajo na zdravljenje s cetuksimabom (sicer v nižjem deležu kot bolniki z nemutiranim KRAS-genom), kar pa nikakor ne velja za zdravljenje s panitumumabom. Mutiran BRAF-gen ima negativno napovedno vrednost na izid bolezni pri bolnikih s karcinomom debelega črevesa in danke v stadiju II in III ter pri bolnikih z oddaljenimi zasevki karcinoma debelega črevesa in danke. Napovednega pomena mutacije v BRAF-genu za odgovor na zdravljenje z zaviralci EGFR pa zaenkrat niso dokazali. Druge molekularne označevalce, kot

so mutacije v NRAS-genu, PI3K-mutacije in izguba PTEN-homozigotnosti, zaenkrat preučujejo v okviru predkliničnih in kliničnih raziskav. Molekularnega označevalca za napoved odgovora na zdravljenje z bevazumabom v redni klinični praksi še nimamo na voljo.

### **Nova tarčna zdravila pri zdravljenju hepatocelularnega karcinoma (HCC)**

Tudi na področju sistemskega zdravljenja hepatocelularnega karcinoma (HCC) je kar nekaj novosti. Izpostavili so številne klinične raziskave z novimi tarčnimi zdravili, v sklopu prvega ali drugega reda zdravljenja. Klinična raziskava faze III, kjer so primerjali zdravljenje s sunitinibom in zdravljenje s sorafenibom, je pokazala boljše učinkovitost sorafeniba s pomembnim daljšim srednjim preživetjem bolnikov (10,2 meseca nasproti 7,9 meseca;  $p = 0,0010$ ).

### **Zdravljenje nevroendokrinih tumorjev (NET)**

Pri zdravljenju nevroendokrinih tumorjev (NET) so izpostavili pomen somatostatinskih analogov, ki ostaja kot prvo zdravljenje, namenjeno zmanjšanju bolnikovih težav. Sandostatin LAR je v klinični raziskavi PROMID podvojil čas do progressa bolezni. Po učinkovitosti mu je podoben Lantreotid Autogel. V primeru slabo diferenciranih NET tumorjev priporočajo kemoterapijo v kombinaciji s cisplatinom. V primeru NET trebušne slinavke priporočajo kombinacijo s streptozocinom, predvsem pri proliferacijskem indeksu Ki67 nad 10 odstotki, če pa gre za pomanjkanje MGMT, svetujejo temozolamid. V primeru dobro in srednje diferenciranih NET trebušne slinavke sta sunitinib in everolimus podobno učinkovita, uporabljata naj se pred kemoterapijo, predvsem pri proliferacijskem indeksu Ki67 pod 10 odstotki.

### **Pri bolnikih z nizko ležečim karcinomom danke, pri katerih je ugotovljen popolni odgovor na predoperativno radiokemoterapijo, se lahko izognemo operaciji in jih le skrbno sledimo.**

Bolnike po predoperativnem obsevanju raka spodnje tretjine danke lahko le sledimo, če dosežemo popolni odgovor po 8-tedenskem intervalu. Na ta način bi se izognili abdominoperinealni eksciziji, ki je za bolnika zaradi stalne stome zelo obremenjujoča.

Znano je namreč, da se delež popolnih odgovorov na predoperativno obsevanje veča z daljšanjem časovnega intervala po zaključku obsevanja. Raziskujejo se tudi možnosti, da bi v času prostega intervala med zaključkom predoperativnega obsevanja in operacije dodali krog sistemske terapije in na ta način povečali delež popolnih odgovorov.

### **Ločitev tumorjev danke na cT2 od cT3 ni več ključnega pomena za odločanje o potrebi po predoperativnem obsevanju z ali brez kemoterapije.**

Radiologi z natančnim in pravilnim odčitanjem opravljene magnetne resonance (MRI) male medenice klinične zdravnike usmerijo v pravilno zdravljenje bolnikov. Včasih je veljalo, da v kolikor ima bolnik tumor danke v stadiju cT3-4Nx, potrebuje predoperativno obsevanje z ali brez kemoterapije. Danes nam morajo radiologi pri odčitavanju MRI poročati tudi o drugih podatkih, kot so višina in velikost tumorja, globina infiltracije, zajetje mezorektalne fascije, prisotnost ektramuralne venske invazije ter seveda velikost, mesto in

število prizadetih regionalnih bezgavk. Na ta način lahko pravilno opredelimo bolnike in jim nudimo njim najprimernejše zdravljenje. Izkazalo se je namreč, da vsi bolniki v stadiju cT3N0 ne potrebujejo predoperativnega obsevanja. Nujno je le pri bolnikih v stadiju cT3c-d, ostali pa so lahko le operirani. Glede na prisotnost teh napovednih dejavnikov lahko sklepamo tudi o verjetnosti nastanka lokalne ponovitve bolezni ali oddaljenih zasevkov. Posledično lahko uporabimo bolj agresivno zdravljenje. Kot primer so navedli bolnike s tumorji danke cT1, ki imajo od 3- pa do 25-odstotno verjetnost prizadetih področnih bezgavk. Z natančno opredelitvijo napovednih dejavnikov se odločamo o možni manj agresivni kirurgiji - lokalni eksciziji ali potrebi po klasični, obsežnejši operaciji z odstranitvijo področnih bezgavk.

#### **Rak danke nujno potrebuje nova zdravljenja, ki bi vplivala na zmanjšanje razvoja oddaljenih zasevkov.**

Pri bolnikih s karcinomom danke smo s predoperativnim obsevanjem z ali brez kemoterapije izboljšali lokalno kontrolo, vendar pa preživetje bolnikov ostaja nespremenjeno v primerjavi s pooperativno radiokemoterapijo. Nujne so raziskave z novimi sistemskimi zdravili v sklopu predoperativnega zdravljenja, ki bi zmanjšala verjetnost sistemskega razvoja bolezni.

#### **Pooperativna kemoterapija ni potrebna pri bolnikih s karcinomom danke po predoperativni radiokemoterapiji, ki so dosegli popolni patološki odgovor.**

Bolniki z rakom danke, pri katerih smo po predoperativni radiokemoterapiji dosegli popolni patohistološki odgovor, imajo odlično prognozo z 90-odstotnim 5-letnim preživetjem in verjetnostjo lokalne ponovitve od 0 do 3 odstotke. Ni dokazov, da bi pooperativna kemoterapija imela koristi pri tej skupini bolnikov. Pri bolnikih, pri katerih nismo dosegli popolnega odgovora na predoperativno radiokemoterapijo, pa še vedno priporočajo nadaljevanje zdravljenja z adjuvantno kemoterapijo s fluoropirimidini še 6 mesecev. Rezultate klinične raziskav, ki bodo pojasnili vlogo oksaliplatina v sklopu pooperativnega zdravljenja raka danke, še čakamo.

#### **Profilaktična uporaba antitrombotične terapije pri tumorjih zgornjih prebavil**

Pri rakavih bolnikih so pogosti tromboembolični zapleti tako zaradi rakave bolezni kot tudi specifične onkološke terapije. Rutinska uporaba antitrombotične terapije še ni sprejeta v splošno uporabo. Angleški raziskovalci so na kongresu poročali, da je pri bolnikih z malignomi zgornjih prebavil profilaktična antitrombotična terapija učinkovita pri zmanjšanju tromboemboličnih dogodkov. Dokazali so, da je ob njeni profilaksi verjetnost nastanka venske tromboze pri bolnikih s karcinomom gastroezofagealnega prehoda, zdravljenih s kemoterapijo in pri bolnikih z razsejanim rakom trebušne slinavke, ki so prejeli kemoterapijo z gemcitabinom, značilno manjša.

#### **Čas zdravljenja pri radikalni radiokemoterapiji ploščatoceličnega karcinoma analnega kanala mora biti čim krajši.**

Letos so ponovno poudarili, da naj bo skupni čas zdravljenja bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom analnega kanala čim krajši (manj kot 52 dni). Interval z brahi- ali teleradioterapevtskem boostom naj nikakor ne bo daljši od dveh tednov. Izpostavili so, da je PET-CT nujen v sklopu preiskav za zamejitev bolezni, saj boljše prikaže tako tumor kot regionalne bezgavke in da uporaba tehnike obsevanja IMRT zmanjša akutno toksičnost, izboljša dozno porazdelitev in posledično zmanjša skupni čas zdravljenja bolnikov. Ker je verjetnost prizadetih bezgavk pri tumorjih cT1-2 10-odstotna, pri cT3-4 pa 15- do 30-odstotna, se priporoča profilaktično obsevanje ingvinalnih bezgavk z dozo 36 Gy. Raziskava Cors-3 je dokazala, da profilaktično obsevanje ingvinalnih bezgavk sicer ne spremeni preživetja bolnikov, vendar pomembno zmanjša verjetnost ponovitve bolezni v ingvinalne bezgavke in zmanjša potrebo po operaciji. Poudarili so tudi, da se moramo zavedati, da se tumor po radikalni radiokemoterapiji lahko počasi zmanjšuje. V primeru suma na ostanek bolezni, ki se še 4 mesece po zaključku zdravljenja s časom ne spreminja, priporočajo biopsijo. V kolikor je biopsija pozitivna, je nujna operacija, v nasprotnem primeru pa lahko takšnega bolnika le sledimo.

